

脳生検により生前診断がつけられた Asian variant of Intravascular large B-cell lymphoma の 1 例

朝比奈 彩 小原澤 英 之¹⁾ 芹 澤 正 博²⁾
 内 田 耕 一³⁾ 大 塚 証 一⁴⁾ 笠 原 正 男⁴⁾
 黒 山 祥 文⁵⁾ 大 畑 雅 彦⁵⁾ 伊 藤 仁 美¹⁾
 服 部 友歌子¹⁾ 田 口 淳¹⁾

静岡赤十字病院 内 科
 1) 同 血液内科
 2) 同 神経内科
 3) 同 脳神経外科
 4) 同 病 理 部
 5) 同 血液検査部

要旨：症例は 30 歳男性。見当識障害、階段にしがみつくななどの異常行動、左片麻痺という神経学的異常と発熱で発症した。CT・MRI 上大脳半球白質中心に多発性病変を認めた。また、WBC 5090/ μ l (異型リンパ球 9.5%)、Hb 9.7 g/dl, Plt 9.6×10^4 / μ l, sIL-2 R 4698 U/ml, Ferritin 1696 ng/ml, LDH 579 IU/l 呈し、骨髄穿刺で血球貪食症候群を認めた。血管内悪性リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma ; IVL) が疑われたが骨髄には B 細胞のクローナリティを認めず、CD 20 陰性で、CT で脾腫を認めるもリンパ節病変は認めず、筋生検でリンパ腫細胞を認めなかった。このため脳生検を施行し、血管内に B 細胞性 CD 20 陽性大型リンパ腫細胞の浸潤を認め、IVL の病理診断に至った。全脳照射と Rituximab 併用 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, predonisolone) 療法後、末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation ; PBSCT) 併用大量化学療法を行った。IVL は予後不良悪性リンパ腫で、骨髄の血球貪食像は認めても、病理組織学的に診断が不十分なケースが少なくない。IVL を疑う場合は臨床症状に則した部位の生検を積極的に試みることが示唆された。

Key word：血管内悪性リンパ腫，血球貪食症候群，末梢血幹細胞移植，リツキシマブ，Asian variant

I. はじめに

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma ; IVL) は diffuse large B-cell lymphoma の一亜型であり、リンパ腫細胞が血管内に集簇して認められる。臨床的には神経学的異常、皮膚浸潤も特徴的で、経過が急速で腫瘤形成が無いため確定診断に至らず、剖検で発見される症例も多い。今回、我々は脳白質に多発性病変を認め、血球貪食症候群を呈し、脳生検にて確定診断に至った Asian variant of IVL の 1 例を報告する。

II. 症 例

主訴：意識障害、発熱

現病歴：入院 2 日前より記憶が確かではなかった。入院前日、階段にしがみつくななどの異常行動と失見当識を示し、歩行困難を認めた。38℃発熱があり、両親につれられ近医を受診し当院救急外来を紹介受診となった。脳炎、リンパ腫、膠原病、サルコイドーシス、悪性腫瘍、中毒など鑑別疾患として挙げられ、精査加療目的で神経内科入院となった。

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

入院時現症：身長 165 cm, 体重 55 kg, 体温 37.4°C, 血圧 110/63 mmHg, 脈拍 86/分整, 眼瞼結膜貧血あり, 項部硬直なし, 脾腫あり, 意識状態：E 4 V 4 M 6, 脳神経：明らかな異常なし, 運動系：上肢 Barre 試験左陽性, 下肢 Mingazzini 試験左陽性, 感覚系：正常, 反射：上腕二頭筋腱・上腕三頭筋腱・膝蓋腱・アキレス腱では左で亢進, Babinski 徴候はともに陰性, Chaddock 徴候は左で陰性
 主要検査所見：異型リンパ球, フェリチン高値を認めた. 髄液検査では細胞数は正常だったが, 蛋白上昇を認めた. 血液検査上貧血, 血小板減少, 高 LDH 血症, 炎症反応上昇を認めた. 後日, sIL 2-R 高値であることが判明した. 末梢血フローサイトメトリーでは, T 細胞が殆どであり, 反応性と考えられる増加のみだった. (表 1)

表 1 入院時検査

〈Peripheral blood〉		〈Chemistry〉		〈CSF〉	
WBC	5090 / μ l	TP	5.0 g/dl	cell	6
Stab	1.5 %	Alb	2.5 g/dl	protein	65
Seg	64.5 %	AST	27 IU/l	glucose	82
Eosino	0.0 %	ALT	26 IU/l	IgG	8.7
Baso	0.0 %	LDH	541 IU/l		
Lymph	8.0 %	BUN	8.4 mg/dl	〈Infection〉	
Mono	16.5 %	Cr	0.61 mg/dl	Hbs-Ag	(-)
a-lymph	9.5 %	Fe	25 μ g/dl	HCV	(-)
Hb	9.7 g/dl	Ferritin	696 ng/ml	HIV	(-)
MCV	85 fl	VitB12	326 pg/ml	influenzae A-Ag	(-)
MCH	27.8 pg	Foric acid	3.4 ng/ml	influenzae B-Ag	(-)
Plt	$9.6 \times 10^4 / \mu$ l	glucose	120mg/dl		
〈Tumor marker〉		HbA1c	4.6 %		
sIL2-R	4698				

頭部 CT：大脳白室に散在性に低吸収域, 右内包に低吸収域を認めた.

頭部 MRI：T 2 強調・拡散強調・FLAIR 画像上大脳半球白質中心に多発性高信号領域を認めた. 矢印の部分左片麻痺の原因病巣と考えられた. (図 1)
 腹部 CT：脾腫を認めた.

入院後経過：第 7 病日 Ga シンチを施行し, 肝脾臓以外は集積を認めなかった. 確定診断目的のため第 7 病日骨髓穿刺・第 8 病日筋生検を行った. 骨髓所見では, 有核細胞数 7.6 万と正形成骨髓で, 血球貪食像を認める他は, 異型細胞は認めなかった (図 2).

B 細胞のクローナリティを認めず, CD 20 陰性であった. 筋生検でも診断に至るような細胞は認めなかった. 脳神経外科に依頼し, 第 11 病日脳生検を行った. 病理所見では血管腔内に血管内皮細胞と比較し, やや大きい異型リンパ球の集塊が散在性に認められ

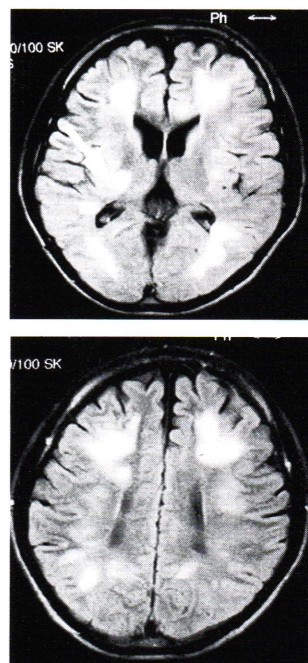


図 1 頭部 MRI (FLAIR 画像)

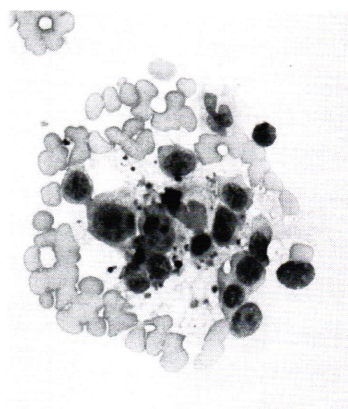
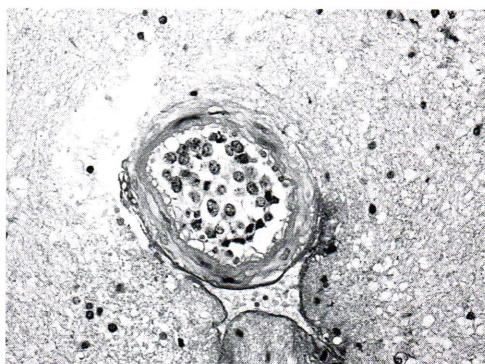


図 2 骨髓所見

図 3 脳生検病理所見 (Giemsa 染色 400 倍)
CD 20(+), CD 79 a(+), CD 45 RO(-)

た、免疫染色はL-26陽性、MIB-1 95%未満であり、IVLと診断した(図3)。また、脳病変をリンパ外臓器病変とし、ステージIVBEと診断した。Age-adjusted International Prognostic Index (IPI)はHigh risk群に相当した。CHOPを2クール行い、意識レベルは回復を認めたが、尿道バルーンを外したり、自分の便を触ったり、異常行動が見られるようになったため、全脳照射2 Gy×25回を追加した。Rituximab併用CHOP 4クール後のMRIで以前指摘された高信号は減少し、完全寛解と判定した。照射後異常行動は消失した。その後DHAP(dexametgasone, cisplatin, cytarabine) 2コース行い、末梢血幹細胞採取を行った。その後3.01×106/kgでautoPBSCTを行った。autoPBSCT後MRIは病変の進行は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

IVLは臓器内の小血管内に腫瘍性B細胞が増殖する特異な病像を示し、WHO分類ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の特殊型として扱われている¹⁾。臨床的には腫瘍の進展に伴い多彩な症状を示し、確定診断には生検が必要とされ、生前に診断することは困難なことからその予後は不良とされてきた²⁾。また本邦において多いとされるAsian variant of IVLと称される脾腫や血球貪食症候群に特徴づけられる特殊型の報告もみられる。村瀬らによるとAsian variantとはこのような臨床・血液・病理基準があると定義しており³⁾(表2)、本症例もAsian variantの範疇に入る。

表2 Asian variant 診断基準

1. 臨床・血液検査基準
少なくとも3つのうち1つ
a 血球減少(少なくとも2系統)
b 肝脾腫 そして/または 脾腫
c リンパ節腫脹や腫瘍形成がない
2 病理学的基準
a 血球貪食症候群
b 巨大B細胞性腫瘍であることが免疫学的に証明されていること
c リンパ腫細胞が血管内に増殖するそして/または洞様血管に浸潤している
1・2をともに満たすものをAIVLと診断する

血管内大細胞型B細胞リンパ腫の神経症状は、障害される血管の分布や程度によってその神経症状は多彩である。Glass⁴⁾によれば、進行性・多巣性脳血管障害の臨床症状を呈する例が76%と最も多くみられる(表3)。多彩な神経症状が多発性に繰り返され、明らかな脳梗塞の危険因子を認めない場合、

表3 血管内大細胞型B細胞リンパ腫の神経症状

血管内大細胞型B細胞リンパ腫の神経症状	頻度
進行性・多巣性脳血管障害 ・皮質および皮質下症状が急激に出現するもの ・麻痺・失語・意識障害・神経機能低下など ・神経症状が再発性・多巣性に認められ、画像上多発性脳梗塞、出血性脳梗塞、まれに脳出血の像を呈する	76%
脊髄及び神経根の血管障害 ・対麻痺・感覚障害・膀胱直腸障害・馬尾症候群など	38%
亜急性脳症 ・亜急性進行性の意識障害・精神機能低下、および痙攣発作に様々な程度の神経症状	27%
脳神経障害および末梢神経障害 ・脳神経障害: 顔面神経麻痺・聴覚神経麻痺が多い ・末梢神経障害: 単神経麻痺・多発単神経麻痺など	21%
その他 ・ミオパチー ・眼科的異常(視力低下、網膜動脈閉塞、虚血性視神経炎など)	3% 16%

本疾患を考慮する。本症例では、意識障害・異常行動・左片麻痺が起こり進行性・多巣性脳血管障害に当てはまった。

IVL 22例の患者のアントラサイクリン系を含んだ化学療法での3年生存率は33%とされている⁵⁾。IVL患者において、Rituximabなしの化学療法の寛解率は51%に対して、併用した化学療法での寛解率は82%だった。2年生存率は前者(progressin-free survival:PFS 27%, over all survival:OS 46%)よりも後者(PFS 56%, OS 66%)の方が著明に高くなった⁶⁾。IVL治療のauto PBSCTの成績は、長期寛解状態の報告があり有用と考えられた⁷⁻¹³⁾(表4)。本症例は若年であり長期予後の改善を目的にRituximab併用CHOP療法後に大量化学療法とauto PBSCTを行う方針とした。

表4 IVLBCLの治療-auto PBSCT

	n	involved sites	therapy	outcome
Takahashi et al	1	skin, BM, systemic	CHT/CR→1Rel→CHT→APST→2Rel	DD(10m)
Rose et al	1	spleen, CNS	CHT/CR→APST/CR	DFS (30m+)
Yamaguchi et al	1	liver, spleen, lungs at 2m, CNS	CHOP/CR→Rel→APST	DFS (56m)
Hirai et al	5	LN, BM, liver, spleen(3), liver, spleen, BM(2)	CHOP/CR(4), CHOP/PR(1)→stem cell mobilization with HD-VP-16→APST	4 pts DFS 9m+, 18m+, 28m+, 32m+, 1 pt DD(9m)
Koizumi et al	1	CNS	CHOP/CR→APST	DFS(20m+)
Anghel et al	1	skin, BM and CNS	CHT/CR→HD-CY APST→Rel→CY	DD(5m)
大島ら	1	BM, lung, LN	APST	alive in Rel
永れら	1	CNS	CHOP/CR→APST	DFS(14m+)

BM: bone marrow, CNS: central nervous system, LN: lymph node,

CR: complete remission, PR: partial remission, CHT: chemotherapy, HD-VP-16: high dose etoposide(VP-16), HD-CY: high dose cyclophosphamide, CY: cyclophosphamide, Rel: relapse, APST:auto PBSCT, DD: death of disease, DFS: disease free survival, pt(s): patient(s), mt(s): month(s)

IV. 結 語

①進行性多巣性の病変が形成されたこと。②炎症反応・LDH・髄液蛋白上昇を認めたこと。③末梢血から異型リンパ球が出現したこと。これらのことからIVLを強く疑い、脳生検により一般的に予後不良とされるIVLを生前に診断しえた。up front PBSCTにより臨床症状、血液所見の改善とともに、頭部MRI上の脳梗塞様病変も縮小した。

参考文献

- 1) Gatter KC, Warnke RA. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, et al. editors. World Health Organization : Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001. p.177-179
- 2) Bogomolski-Yahalom V, et al. Intravascular lymphomatosis-an indolent or aggressive entity? *Leuk Lymphoma* 1998 ; 29 : 585-593
- 3) Murase T, Nakamura S, Tashiro K, et al. An Asian variant of intravascular lymphoma: clinical, pathologic, and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol*, 2000 ; 111 : 826-834
- 4) Glass J, Hochberg FH, Miller DC : Intravascular malignant lymphomatosis. Asystemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993 ; 71 : 3156-3164
- 5) Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1215-1221
- 6) Kazuyuki S, Kosei M, Kzuhito Y, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-Cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3198-3195
- 7) Rose C, Staumont D, Jouet JP. Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br J Haematol* 1999 ; 105 : 313-314
- 8) M Yamaguchi, M Kimura, Y Watanabe, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27 : 89-91
- 9) H Hirai, C Shimazaki, M Hatsuse, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for adult patients with B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leukemia* 2001 ; 15 : 311-312
- 10) M Koizumi, M Nishimura, M Yokota, et al. Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27 : 1101-1103
- 11) G Anghel, G Pettinato, A Severino, et al. *Leuk Lymphoma* 2003 ; 44 : 1353-1359
- 12) 永礼智基, 西郷勝康, 井本しおんほか. 自家末梢血幹細胞移植法が有効であった血球貪食症候群合併血管内リンパ腫の1例. *癌の臨* 2003 ; 49(5) : 421-426
- 13) 大島理加, 富田直人, 本橋賢治ほか. 生前に診断された intravascular large B-cell lymphoma 8例の臨床的検討. *臨血* 2005 ; 46(6) : 453-457

A case of the Asian variant type of Intravascular large B-cell lymphoma, who was able to diagnose before his death by cerebral biopsy

Aya Asahina, Hideyuki Koharazawa¹⁾, Masahiro Serizawa²⁾
Kouichi Uchida³⁾, Shoichi Otsuka⁴⁾, Masao Kasahara⁴⁾
Yoshifumi Kuroyama⁵⁾, Masahiko Ohata⁵⁾, Hitomi Ito¹⁾
Yukako Hattori¹⁾, Jun Taguchi¹⁾

Department of Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

1) Department of Hematology, Shizuoka Red Cross Hospital

2) Department of Neurology, Shizuoka Red Cross Hospital

3) Department of Neurosurgery, Shizuoka Red Cross Hospital

4) Department of Pathology, Shizuoka Red Cross Hospital

5) Department of Clinical Laboratory, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : We report a 30 years old man who presented neurological symptoms such as disorientation, an abnormal action to cling to stairs, left hemiplegia and fever. CT and MRI showed multiple lesions in white matter of cerebral hemisphere. Laboratory examination showed WBC 5,090/ μ l (atypical lymphocyte 9.5%), Hb 9.7 g/dl, Plt $9.6 \times 10^4 / \mu$ l, sIL-2 R 4698 U/ml, Ferritin 1696 ng/ml, LDH 579 IU/l and hemophagocytosis by bone marrow aspiration. Intravascular large B cell lymphoma was suspected, but we could not find lymph node lesions, B cell clonality and CD 20 positive lymphoma cell by bone marrow aspiration and muscle biopsy. Therefore brain biopsy was performed, then we reached the diagnosis of IVL showing CD 20 positive large B cell lymphoma cell in blood vessels pathologically. We treated him with peripheral blood stem cell transplantation combined with preconditioning salvage chemotherapy after whole-brain irradiation and 4 cycles of Rituximab-containing CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone). The prognosis of IVL is reportedly poor, and it is difficult to diagnose IVL pathologically even if bone marrow shows hemophagocytosis syndrome. It is suggested that we take IVL into our mind and examine biopsy positively of the lesions that correspond with clinical symptoms in suspicious cases.

Key word : Intravascular large B-cell lymphoma, Hemophagocytosis syndrome, Peripheral blood stem cell transplantation, Rituximab, Asian variant



連絡先：朝比奈 彩；静岡赤十字病院 内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町 8-2 TEL (054) 254-4311